

Ανατομία Και Βασικές Αρχές Φυσιολογίας Ήπατος

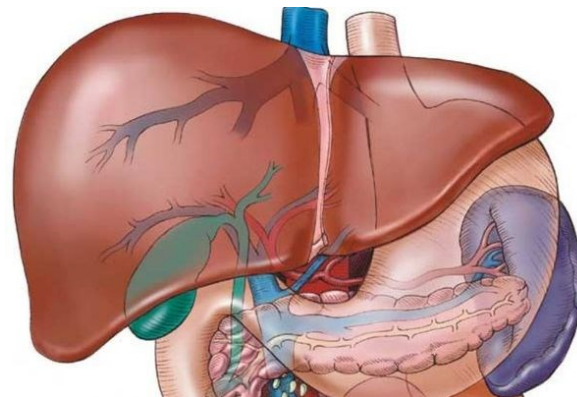
Β. Παπαδημητρόπουλος

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Διευθυντής ΕΣΥ

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών



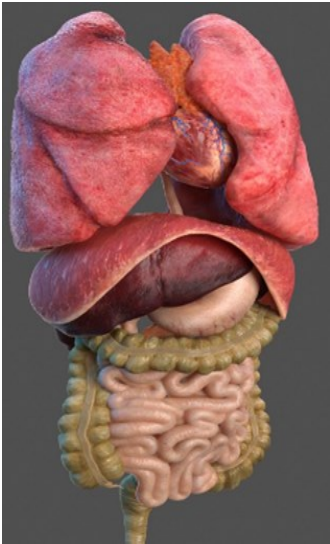
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



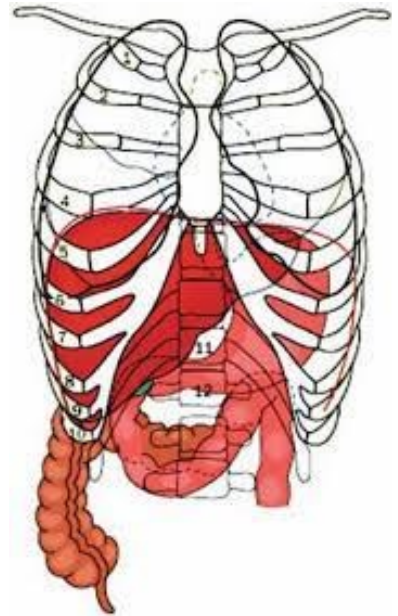
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ

ΚΑΤ' ΕΠΙΛΟΓΗΝ ΜΑΘΗΜΑ ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΚΠΑ

Ανατομική θέση του ήπατος

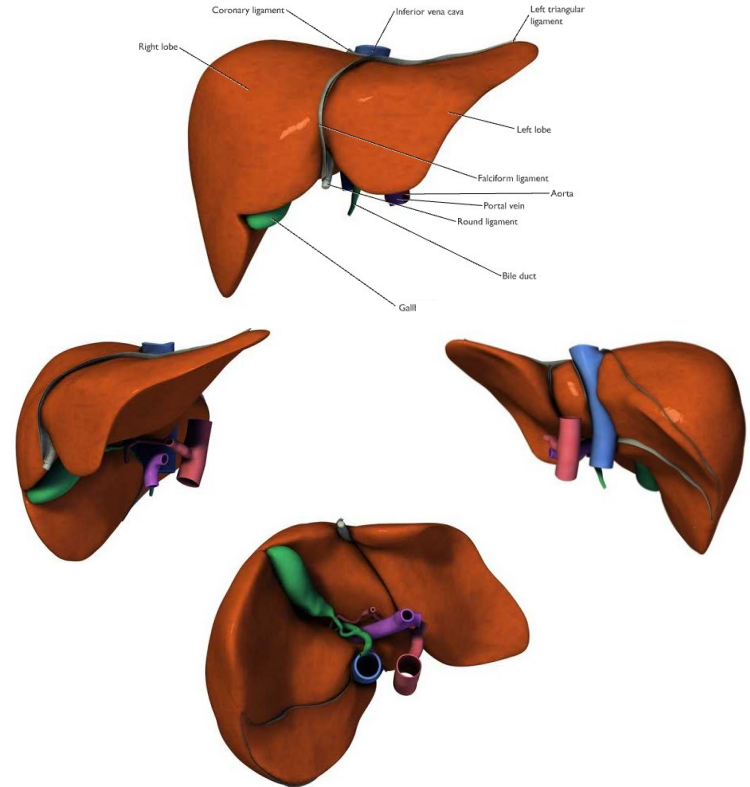


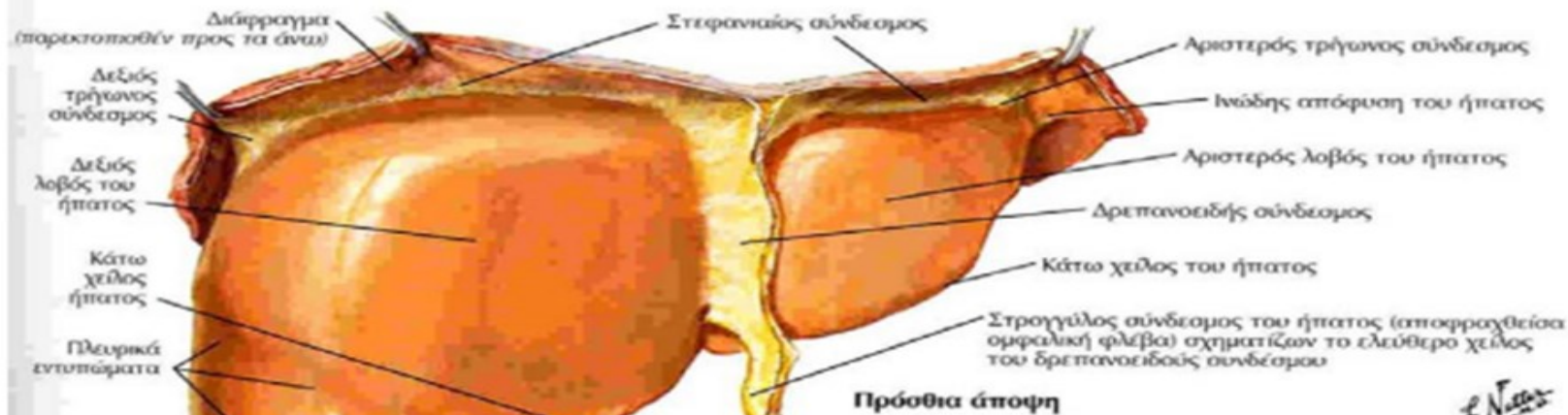
- Το ήπαρ έχει μαλακή και εύπλαστη σύσταση, στον ενήλικα ζυγίζει περίπου 1400-1600 γραμμάρια (2% του ΣΒ) περιβάλλεται από ινώδη κάψα (κάψα του Glisson) και καταλαμβάνει το δεξιό υποχόνδριο, εκτεινόμενο στο ιδίως επιγάστριο και σε τμήμα του αρ. υποχονδρίου.
- Αντιστοιχεί κατά τη δεξιά μέση μασχαλιαία γραμμή στη 7-11^η πλευρά



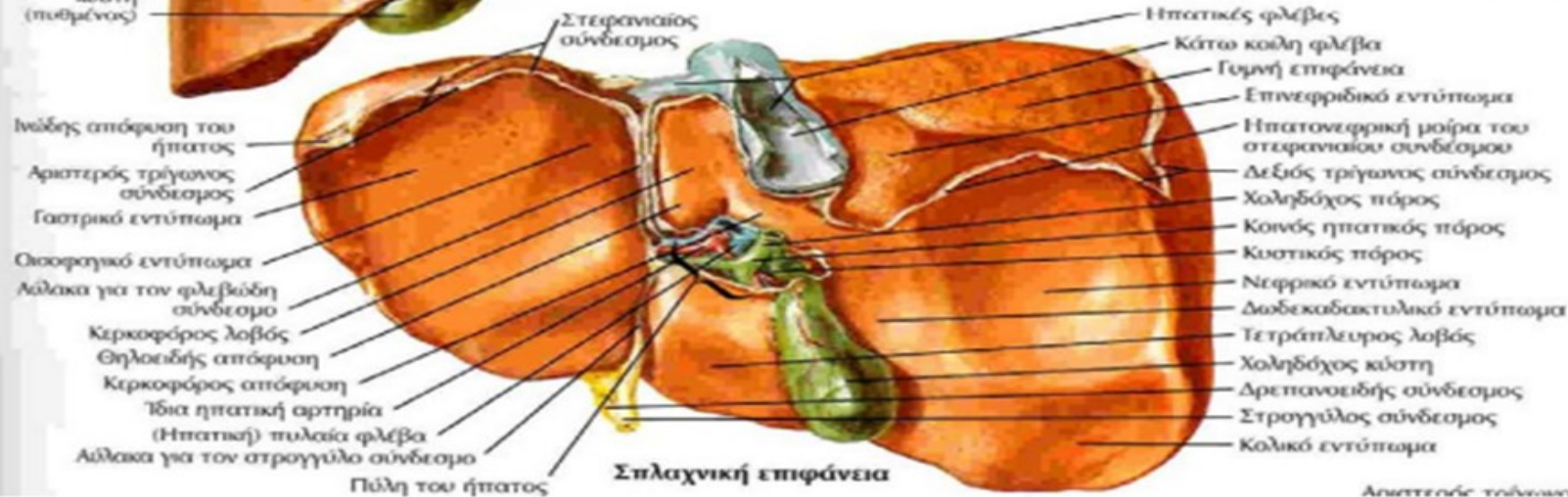
Επιφάνειες ήπατος

- Σχήμα τριγωνικού πρίσματος με τις εξής επιφάνειες:
 - Πρόσθια-άνω (διαφραγματική) επιφάνεια που προσαρμόζεται στην κάτω επιφάνεια του θόλου του διαφράγματος
 - Οπίσθια-κάτω (σπλαγχνική) επιφάνεια που έρχεται σε στενή σχέση με την κοιλιακή μοίρα του οισοφάγου, το στομάχο, το 12δάκτυλο, τη δεξιά κολική καμπή, το δεξιό νεφρό και το δεξιό επινεφρίδιο

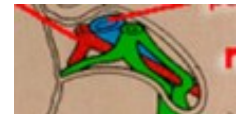
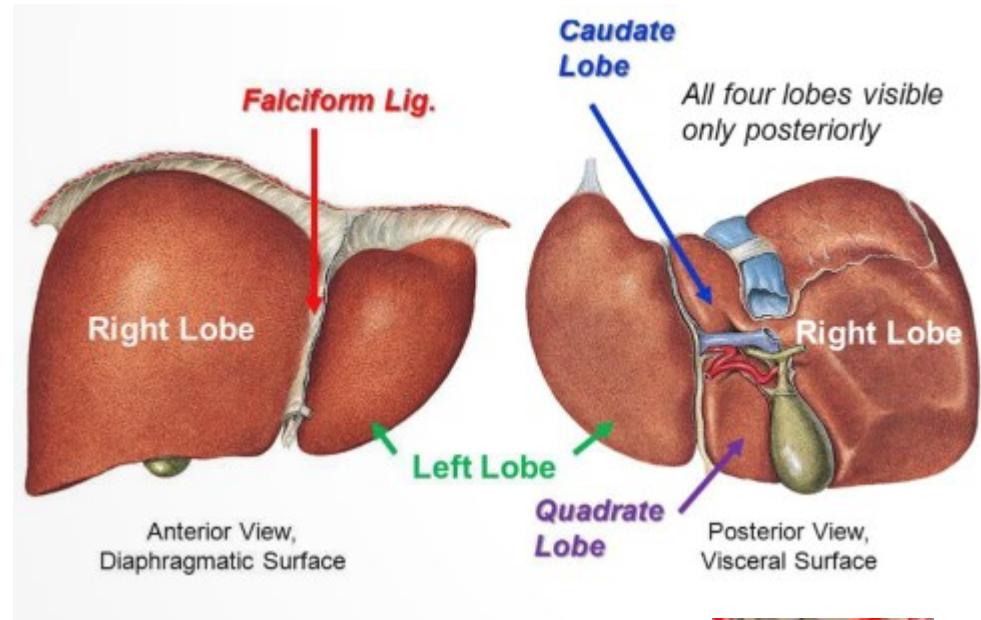
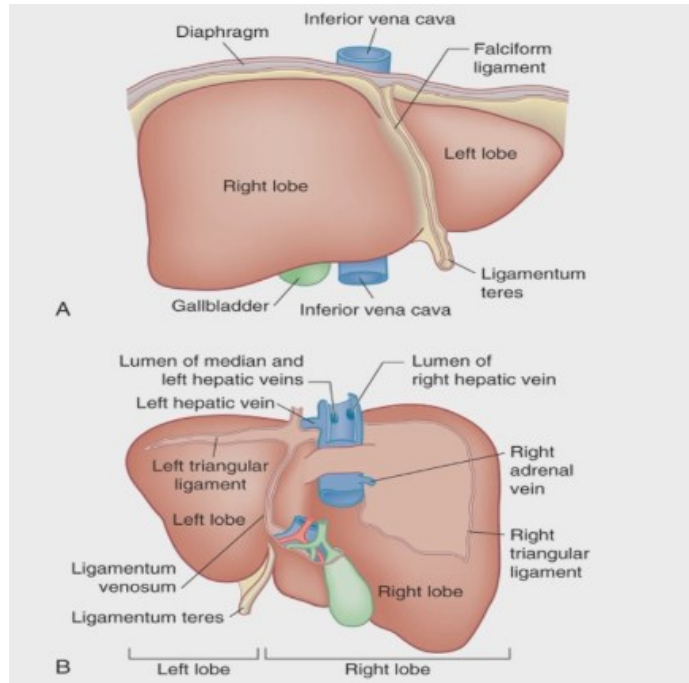




f. N. 1972
© ION 1972

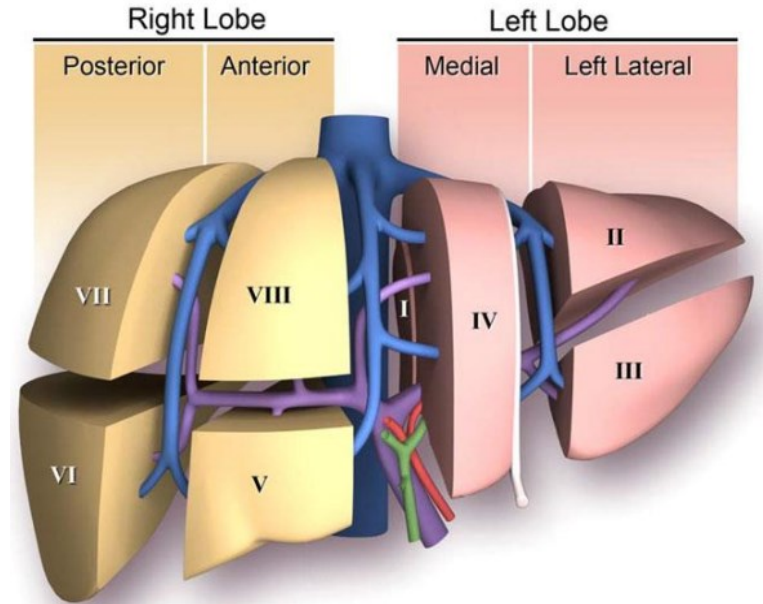
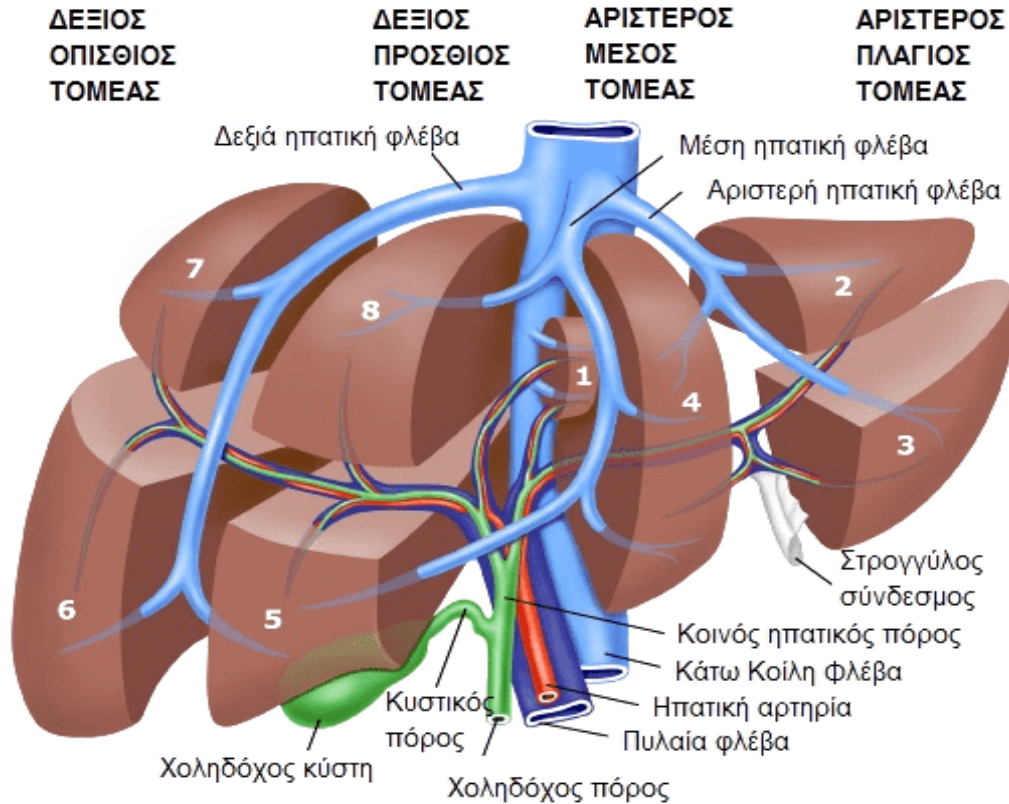


Μορφολογική ανατομία ήπατος



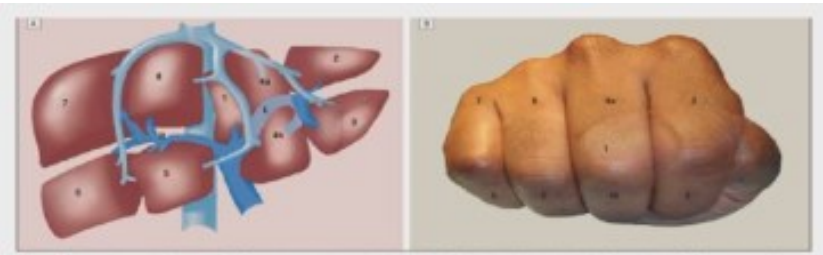
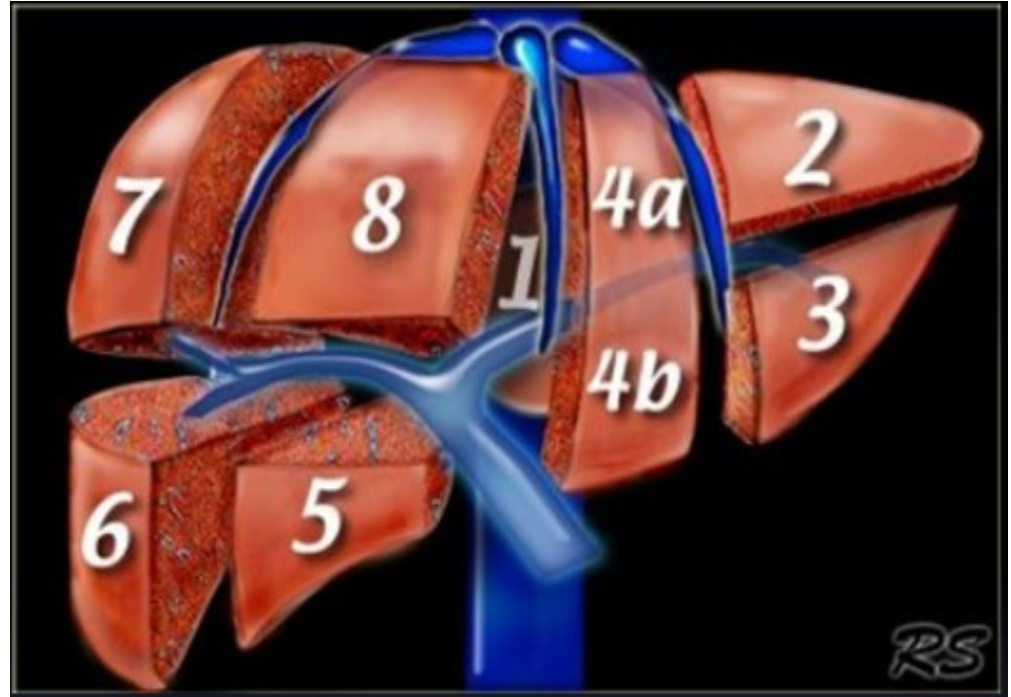
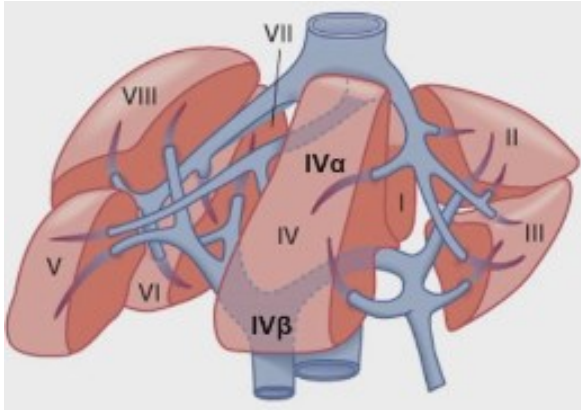
«Λειτουργικά» τμήματα του ήπατος

Το σύστημα Couinaud



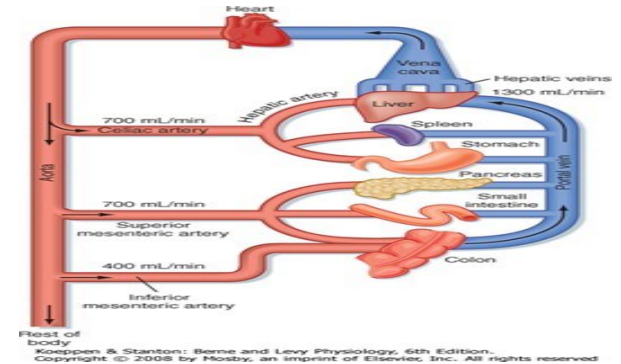
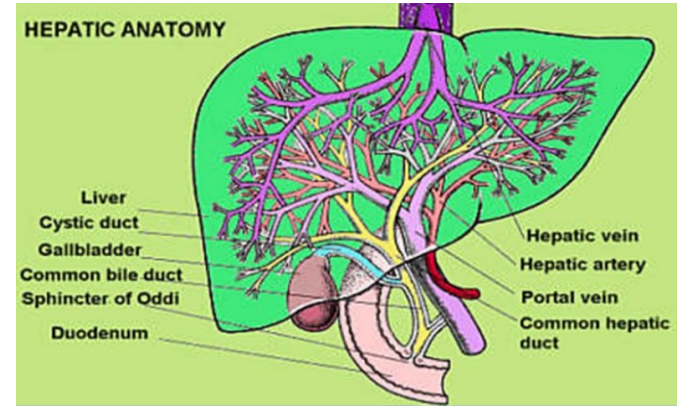
«Λειτουργικά» τμήματα του ήπατος

Το σύστημα Couinaud



Αγγείωση του ήπατος

- Διπλή προσαγωγός αγγείωση (1500 ml αίματος/ min) :
 - Πυλαία φλέβα (75% αίματος, 50% οξυγόνου)
 - Ηπατική αρτηρία (25% αίματος, 50% οξυγόνου)
- Εκροή στις ηπατικές φλέβες



Πυλαίο σύστημα-ηπατικές φλέβες

Ηπατική αρτηρία

Πυλαία φλέβα

Είσοδος στην ηπατική πύλη

Δεξιά-Αριστερή

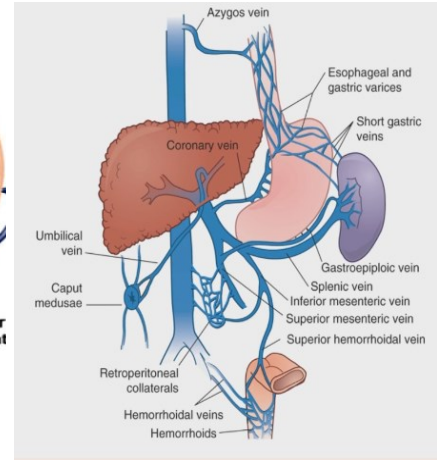
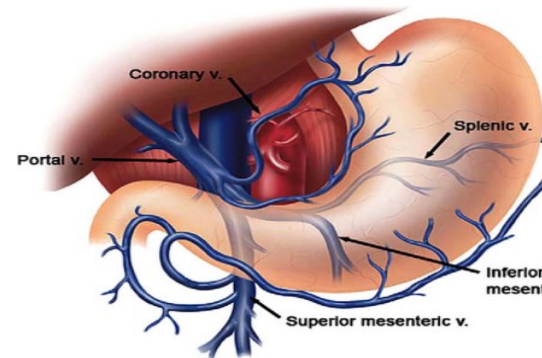
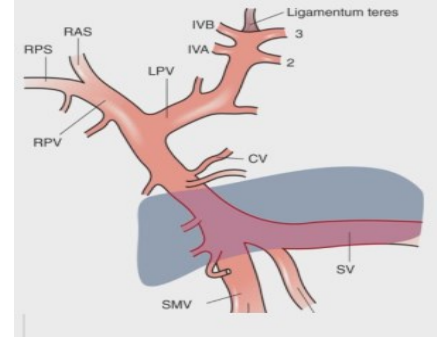
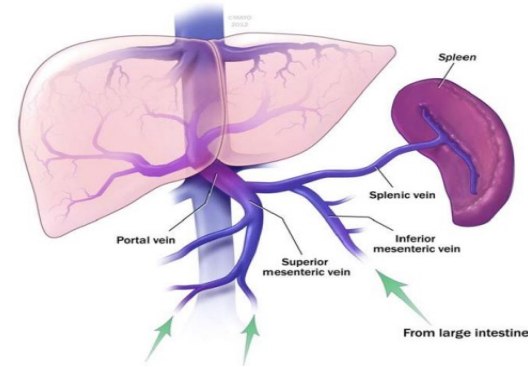
Παράλληλες διακλαδώσεις

Ηπατικά κολποειδή

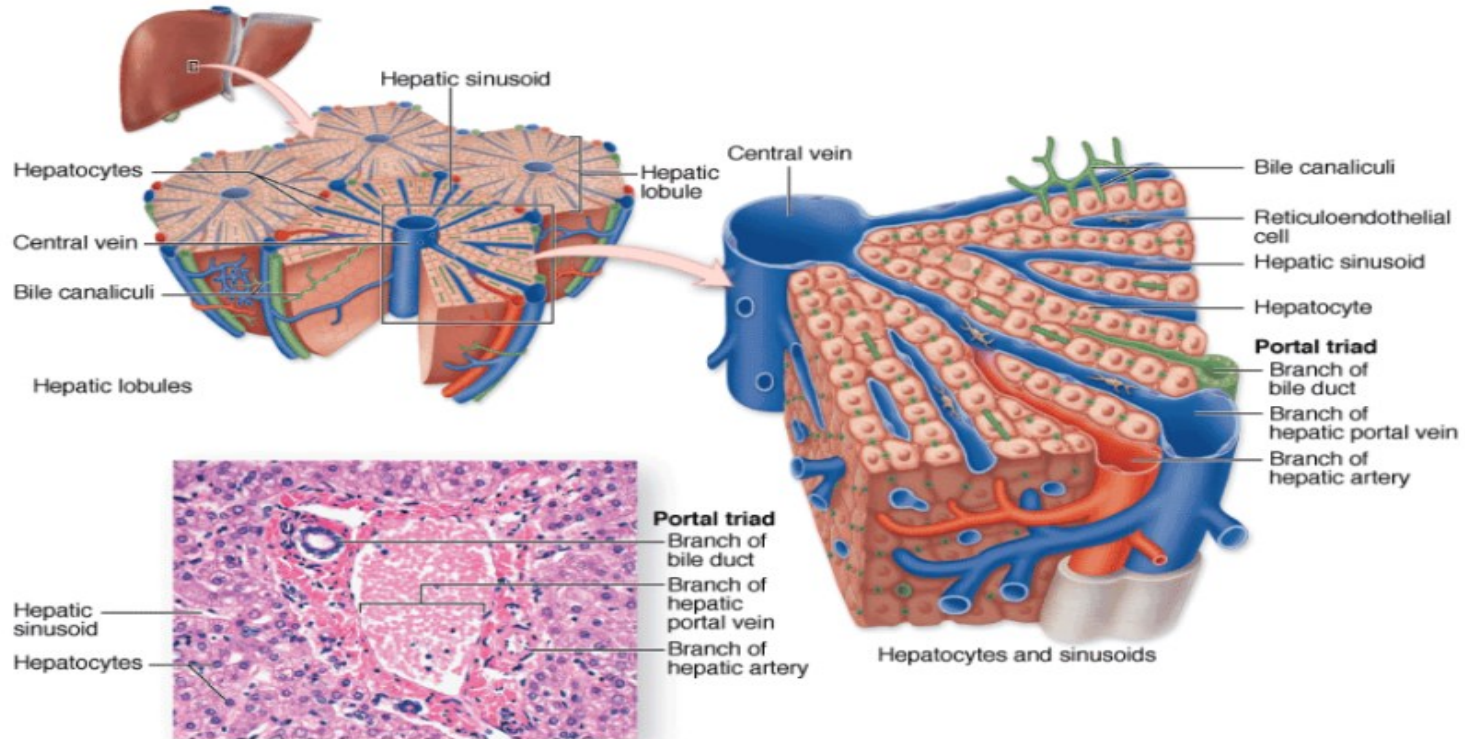
Ενδολόβιες, υπολοβιαίες, μεσολοβιαίες και λοβιαίες φλέβες

δεξιά, μέση και αριστερή ηπατική φλέβα

κάτω κοίλη φλέβα



Ηπατικό λόβιο



Χοληφόρος οδός

Ενδοηπατική ροή της χολής

Ηπατικά παρεγχυματικά κύτταρα

χοληφόρα σωληνάκια

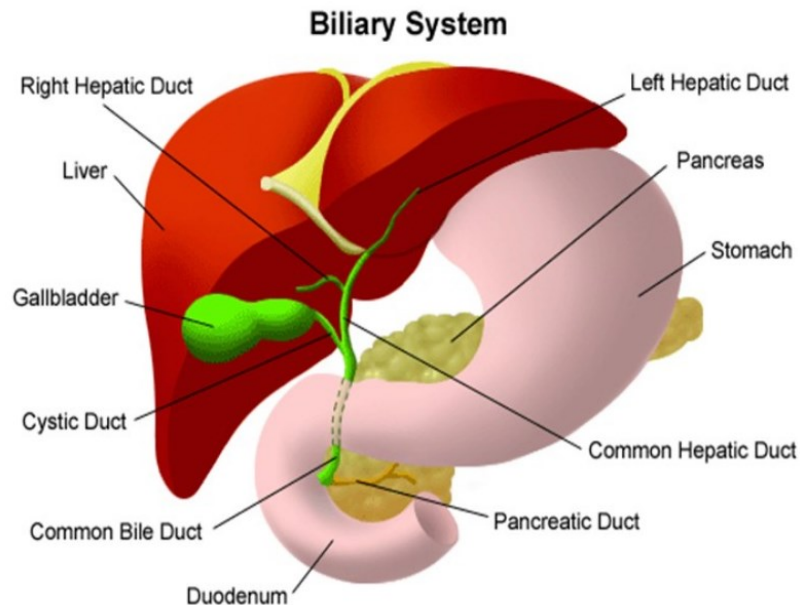
χολαγγεία των πυλών

αριστερός και δεξιός ηπατικός πόρος

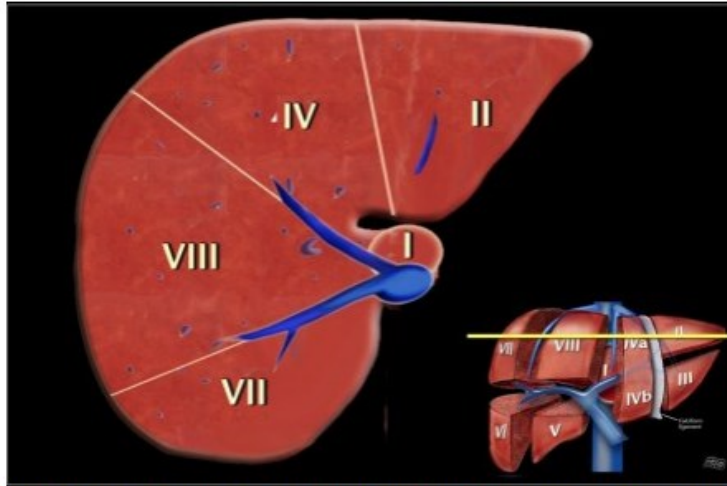
κοινός ηπατικός πόρος

κυστικός πόρος

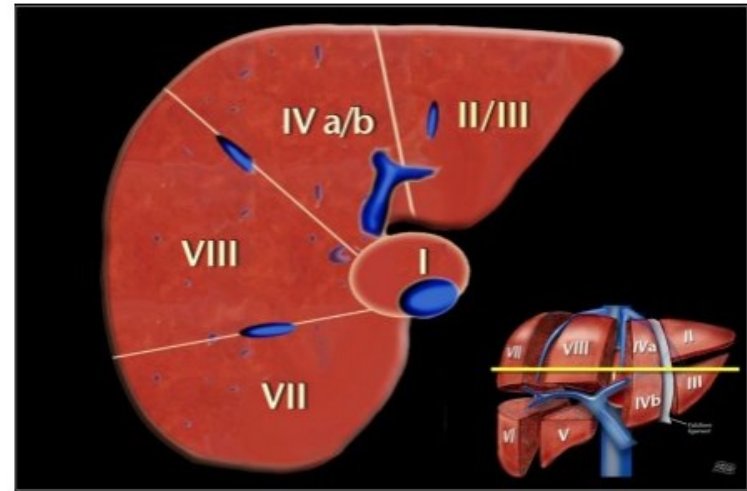
χοληδόχος πόρος



Απεικόνιση του ήπατος

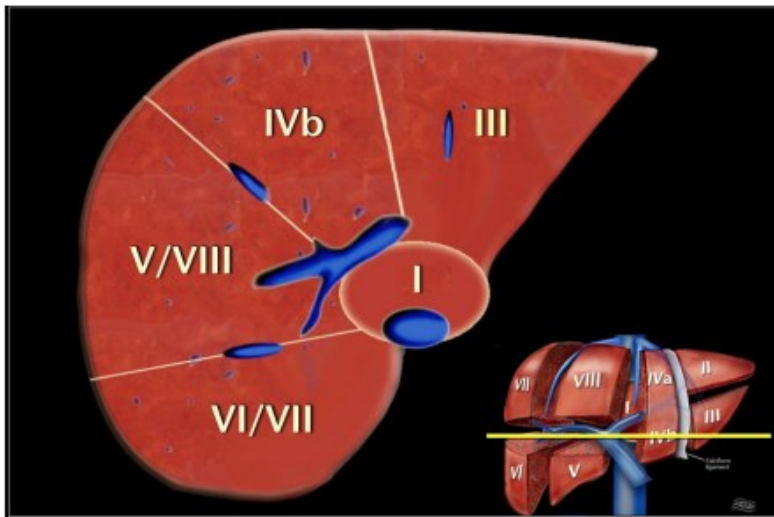


Σχήμα 1: Εγκάρσια τομή στα ανώτερα ηπατικά τμήματα τα οποία χωρίζονται από την δεξιά ηπατική φλέβα, την μέση ηπατική φλέβα και τον δρεπανοειδή σύνδεσμο. (The Radiology Assistant)

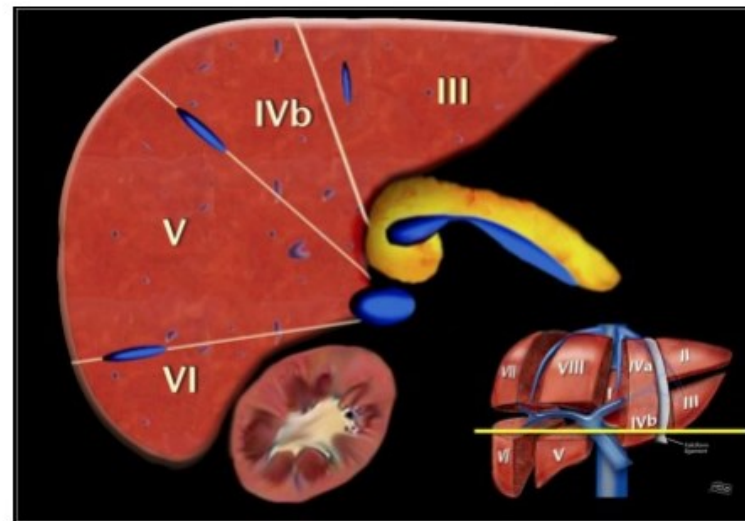


Σχήμα 2: Εγκάρσια τομή στο επίπεδο της αριστερής πυλαίας φλέβας η οποία βρίσκεται σε υψηλότερο επίπεδο από τη δεξιά πυλαία φλέβα. (The Radiology Assistant)

Απεικόνιση του ήπατος



Σχήμα 3: Εγκάρσια τομή στο ύψος της δεξιάς πυλαίας φλέβας. (The Radiology Assistant)



Σχήμα 4: Εγκάρσια τομή στο ύψος της σπληνικής φλέβας. Μόνο τα κατώτερα τμήματα του ήπατος είναι ορατά. (The Radiology Assistant)

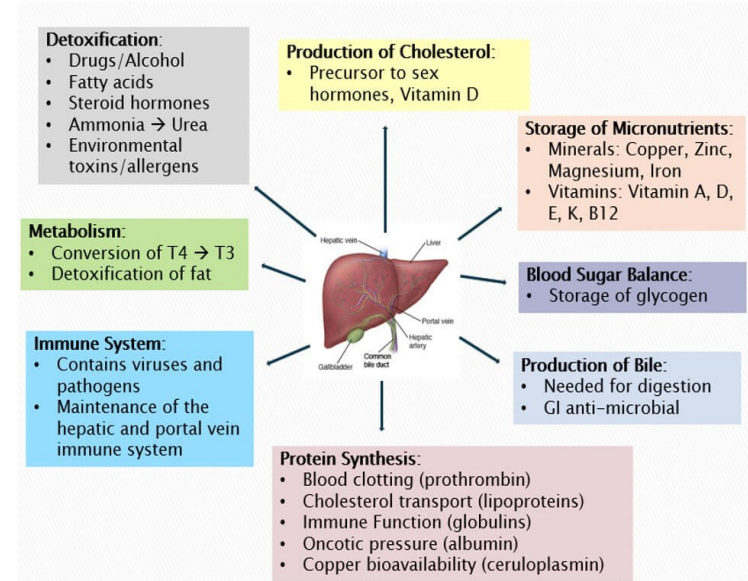
Φυσιολογική λειτουργία του ήπατος

- Το ήπαρ είναι το χημικό εργοστάσιο και ο μεγαλύτερος αδένας του ανθρώπινου σώματος με εξωκρινή και ενδοκρινή λειτουργία
- Έχει τη μεγαλύτερη συμβολή στην ομοιοστασία του οργανισμού
- Συντελεί πολλές (>500) και πολύπλοκες λειτουργίες και μέχρι σήμερα δεν έχει γίνει εφικτό να αντικατασταθεί τεχνητά

Κύριες φυσιολογικές λειτουργίες του ήπατος

- Οι λειτουργίες του μπορούν να ενταχθούν στις παρακάτω μεγάλες κατηγορίες
 - Σύνθεση, αποδόμηση, τροποποίηση ενδογενών και εξωγενών ουσιών
 - Απορρόφηση από το αίμα και έκκριση/απέκκριση ουσιών στο αίμα ή τη χολή
 - Αποθήκευση ουσιών
 - Σχηματισμός χολής
 - Συμβολή στην άμυνα

Functions of the Liver



Φυσιολογικές λειτουργίες του ήπατος

Μεταβολισμός

- Υδατανθράκων
- Λιπιδίων
- Αμινοξέων
- Χολερυθρίνης
- Ορμονών
- Φαρμάκων

Απέκκριση

- Χολικών αλάτων
- Χοληστερίνης
- Χολερυθρίνης
- Ορμόνες
- Φάρμακα
- Ασβέστιο

Σύνθεση

- Πρωτεϊνών
πλάσματος
- Παραγόντων
πήξης

Άλλες λειτουργίες

- Άμυνα
- Αιμοποίηση
- «Αποθήκευση» αίματος
- Οξεοβασική ισορροπία

Αδρανοποίηση

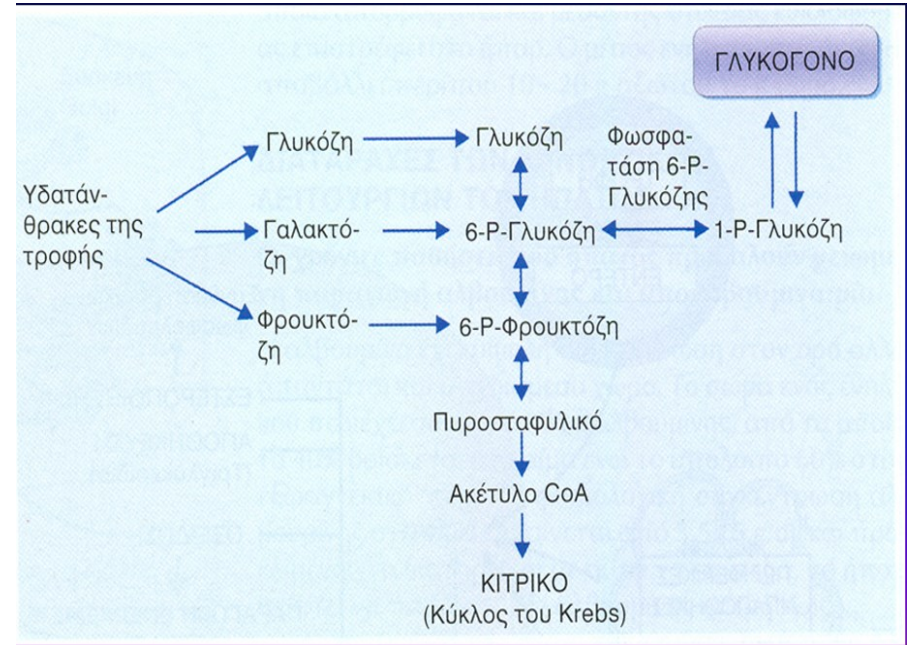
- Αμμωνίας
- Αιθανόλης
- Φάρμακα

Αποθήκευση

- Γλυκογόνο
- Λιπίδια
- Αμινοξέα-πρωτεΐνες
- Σίδηρος
- Χαλκός
- Βιταμίνες

Μεταβολισμός των υδατανθράκων στο ήπαρ

- Γλυκόλυση
- Γλυκογονογένεση και αποθήκευση μεγάλων ποσοτήτων γλυκογόνου
- Γλυκογονόλυση
- Γλυκονεογένεση
- Μετατροπή γαλακτόζης και φρουκτόζης σε γλυκόζη
- Μετατροπή σε λιπίδια

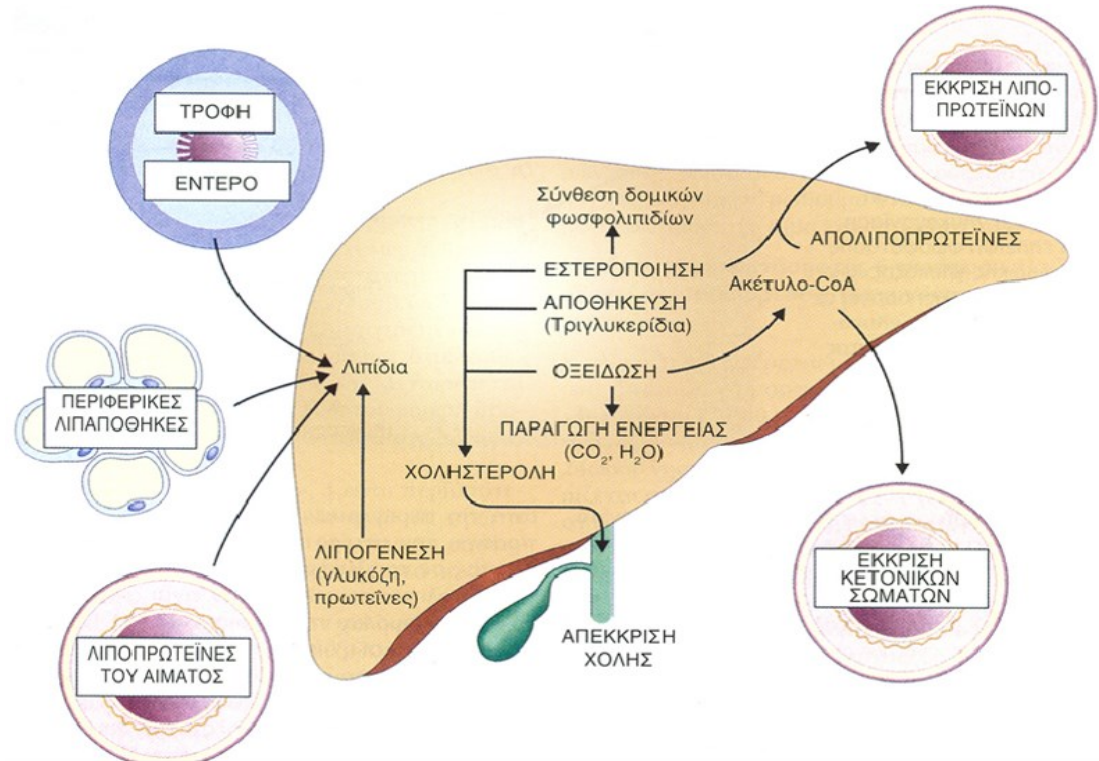


Διαχείριση των υδατανθράκων στο ήπαρ

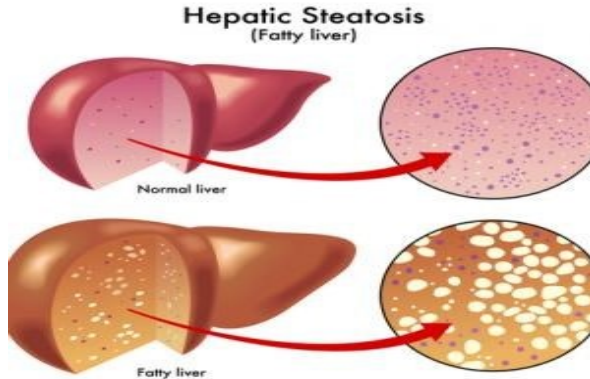
- Το ήπαρ είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη διατήρηση φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα (“glucose buffer”-γλυκοστάτης του οργανισμού)
- Σίτιση → γλυκογονογένεση / γλυκόλυση (Σε ένα άτομο με κακή ηπατική λειτουργία η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες μπορεί να αυξηθεί δύο έως τρεις φορές περισσότερο από ότι σε ένα άτομο με φυσιολογική ηπατική λειτουργία)
- Νηστεία → γλυκογονόλυση / γλυκονεογένεση. Η γλυκονεογένεση (παραγωγή γλυκόζης) εμφανίζεται σε σημαντικό βαθμό μόνο όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης μειώνεται κάτω από το φυσιολογικό . Επιτελείται από το γαλακτικό και πυροσταφυλικό των περιφερικών ιστών, από τα αμινοξέα κυρίως αλανίνη και γλουταμίνη καθώς και από τη γλυκερόλη μετά από τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων

Μεταβολισμός των λιπών στο ήπαρ

- Οξείδωση λιπαρών οξέων
- Σύνθεση χοληστερόλης, φωσφολιπιδίων και των περισσότερων λιποπρωτεϊνών
- Σύνθεση λιπιδίων από πρωτεΐνες και υδατάνθρακες
- Σχηματισμός ακετοξεικού οξέος

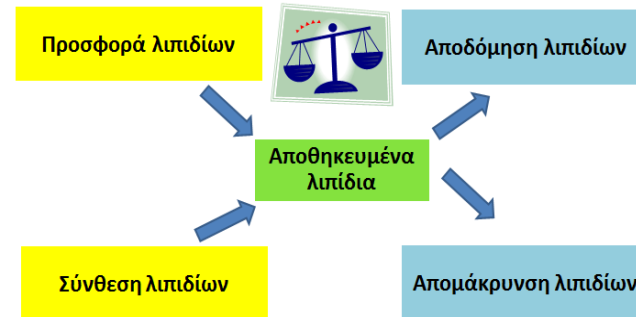


Λιπώδες ήπαρ ή λίπωση ή στεάτωση του ήπατος



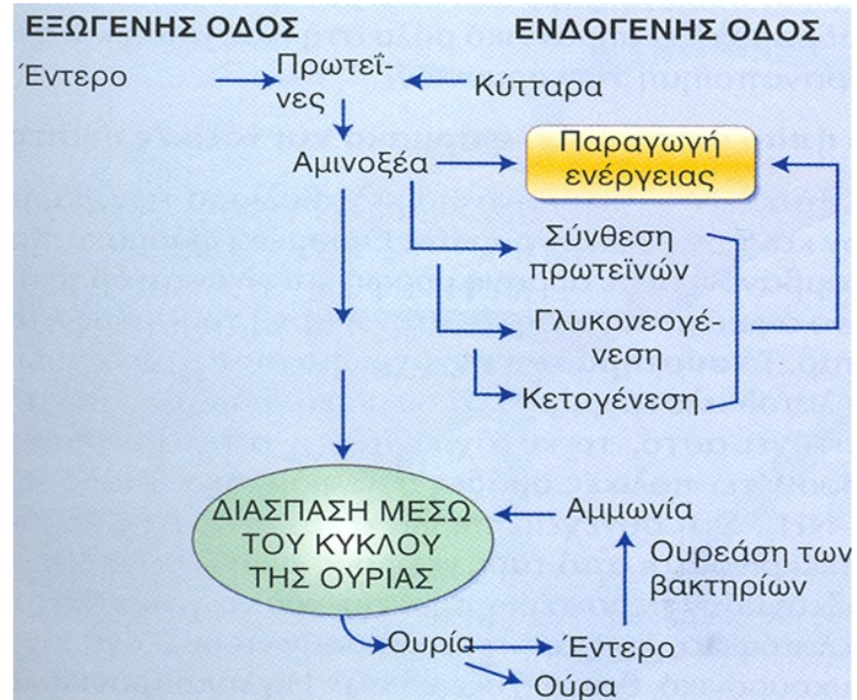
Παρουσία συσσώρευσης ενδοκυττάρων λιπιδίων σε $> 5\%$ των ηπατοκυττάρων

	Βαθμός στεάτωσης	
$< 5\%$	0	
5-33%	1	Ηπίου
34-66%	2	Μετρίου
$> 66\%$	3	Σοβαρού

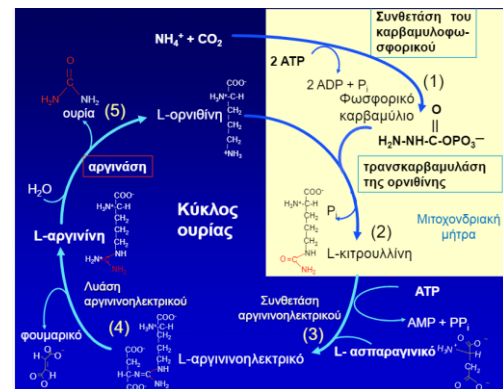
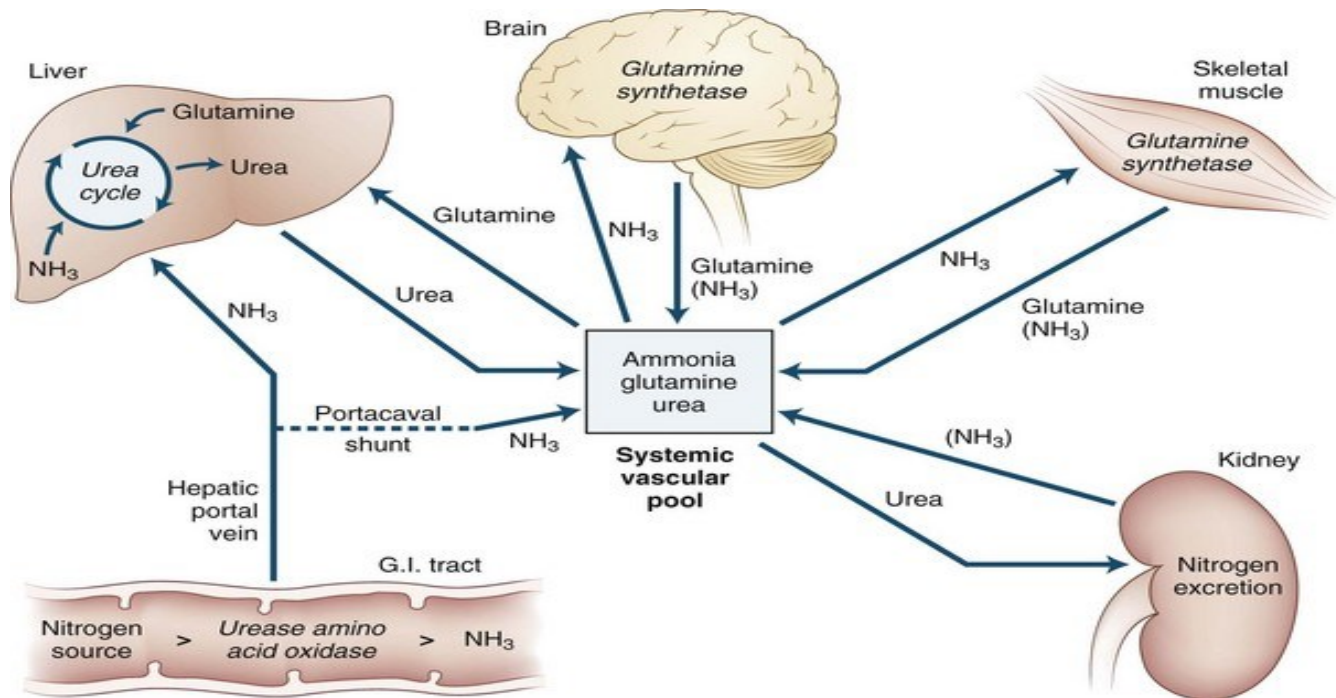


Μεταβολισμός των αμινοξέων στο ήπαρ

- Δημιουργία μη απαραίτητων αμινοξέων
- Σχηματισμός πρωτεϊνών
- Μετατροπές διαφόρων αμινοξέων και σύνθεση άλλων ενώσεων από αμινοξέα
- Απαμίνωση αμινοξέων
- Σχηματισμός ουρίας και γλουταμίνης για την απομάκρυνση της αμμωνίας από το σώμα



Ομοιόσταση της NH_3



Σχηματισμός πρωτεϊνών στο ήπαρ

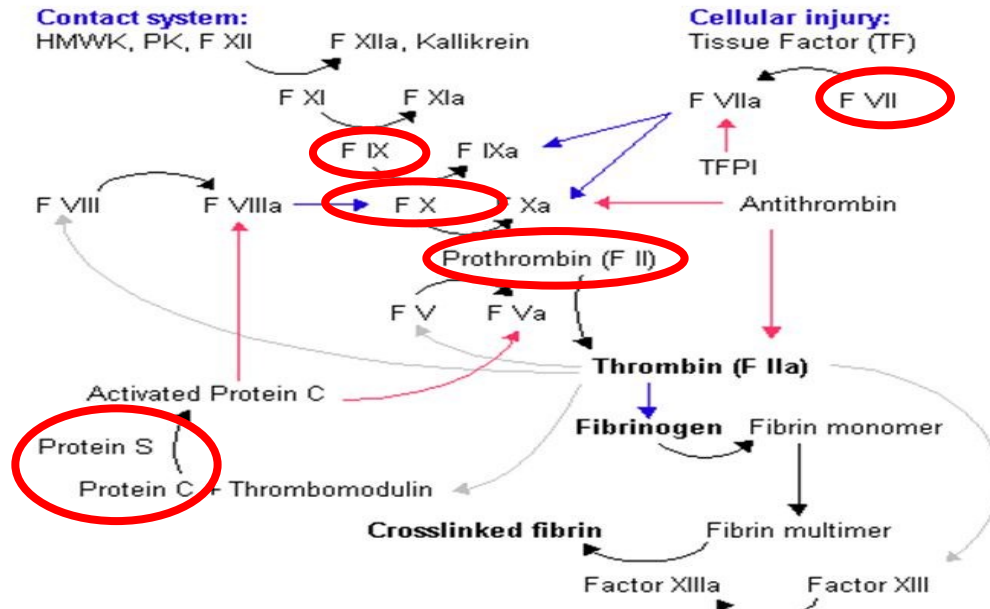
- Ουσιαστικά όλες οι πρωτεΐνες του πλάσματος (90%), με εξαίρεση ένα μέρος των γ-σφαιρινών, σχηματίζονται από τα ηπατικά κύτταρα. Οι υπόλοιπες γ-σφαιρίνες είναι τα αντισώματα που σχηματίζονται από τα πλασματοκύτταρα. Το ήπαρ μπορεί να σχηματίσει πρωτεΐνες του πλάσματος με μέγιστο ρυθμό 15 έως 50 g/ημέρα. Επομένως, οι μισές πρωτεΐνες του πλάσματος, μπορούν να αναπληρωθούν σε 1 ή 2 εβδομάδες.

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΤΙΘΕΝΤΑΙ ΣΤΟ ΗΠΑΡ

- Λευκωματίνη
- Λιποπρωτεΐνες (χοληστερίνη, χολικά οξέα, HDL, VLDL, LDL, χυλομικρά,
- Ινωδογόνο
- Παράγοντες πήξεως (προθρομβίνη κλπ)
- Ινωδογονολυτικές πρωτεΐνες
- Αναστολείς των πρωτεασών
- Δεσμευτικές πρωτεΐνες στεροειδών και θυρεοειδών πρωτεϊνών
- A1 αντιθρυψίνη
- Κυανοπλασμίνη
- A1 εμβρυική πρωτεΐνη
- Τρανσφερίνη (σιδηροφυλλίνη)
- Φερριτίνη
- Πρωτεΐνες του συμπληρώματος
- Απποσφαιρίνη
- α2-μακροσφαιρίνη
- C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
- Χολινεστεράση
- Αμυλοειδές A κ.ά

Σύνθεση παραγόντων πήξης

Ενδογενές και εξωγενές μονοπάτι πήξεως

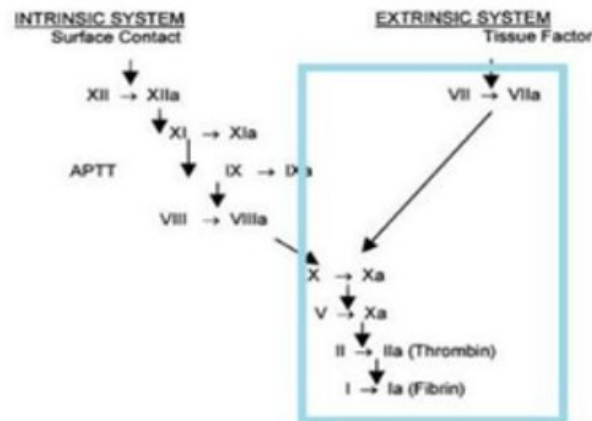


Βιταμινο-Κ εξαρτώμενοι
παράγοντας II (προθρομβίνη)
παράγοντας VII
παράγοντας IX
παράγοντας X
πρωτεΐνη C
πρωτεΐνη S

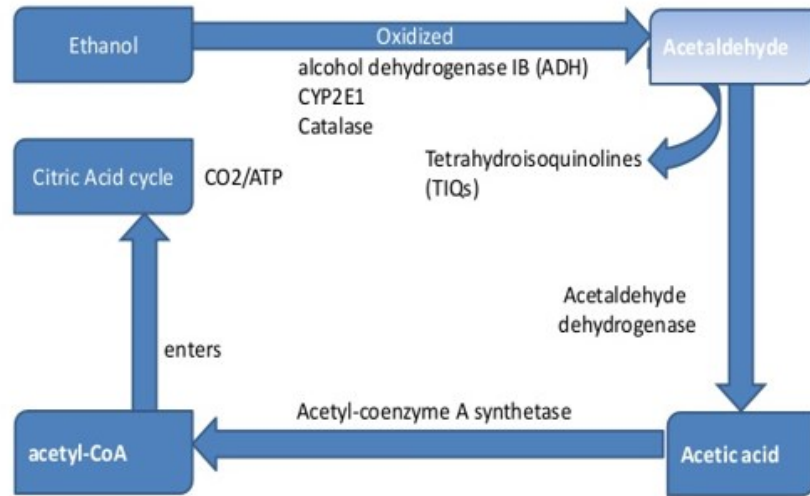
Χρόνος προθρομβίνης

Παράταση PT

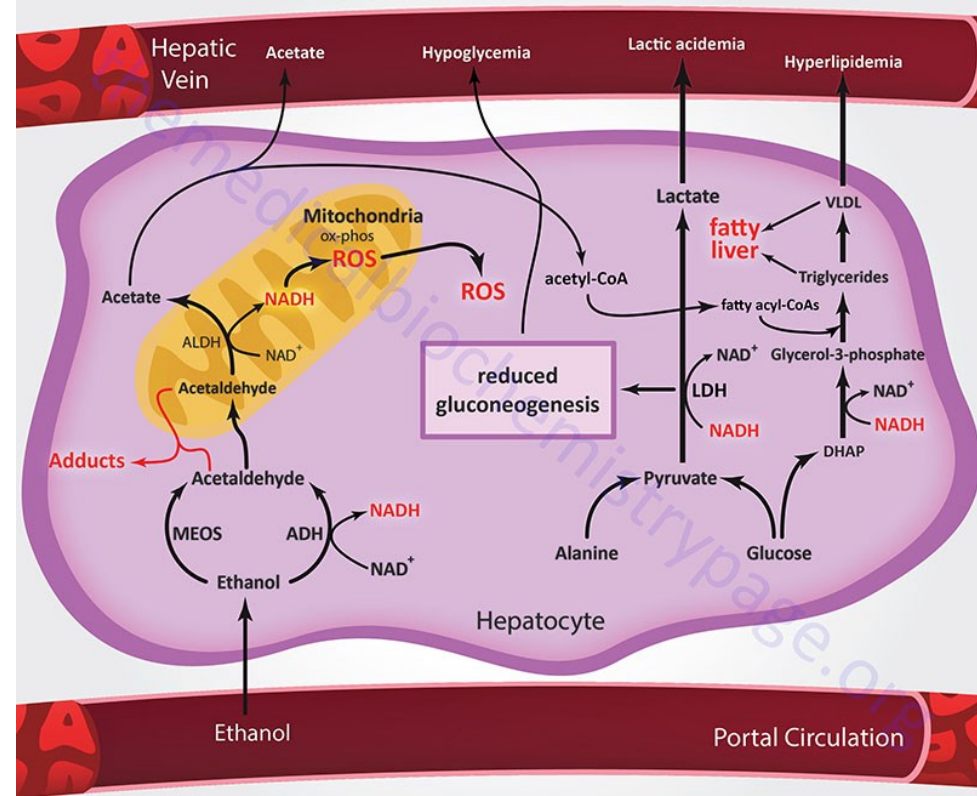
- Έλλειψη των παραγόντων
 - VII
 - II (και παράταση aPTT)
 - X (και παράταση aPTT)
 - V (και παράταση aPTT)
 - Ινωδογόνου (και παράταση aPTT)
- Χορήγηση **per os** αντιπηκτικών (ανταγωνιστών βιταμίνης K)
- Ηπατοπάθεια
- Έλλειψη βιταμίνης K
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη



Μεταβολισμός της αιθανόλης στο ήπαρ

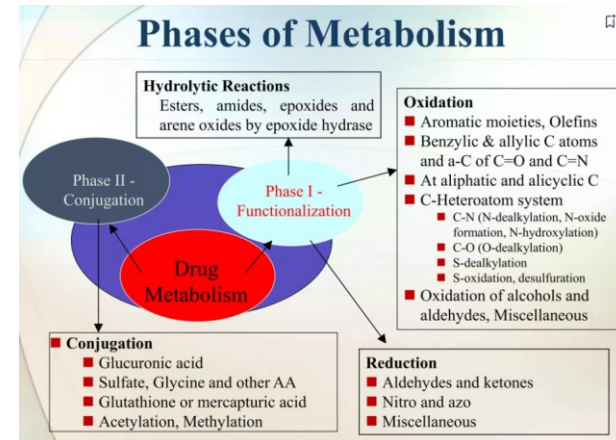


Note: Disulfiram inhibits Acetaldehyde dehydrogenase



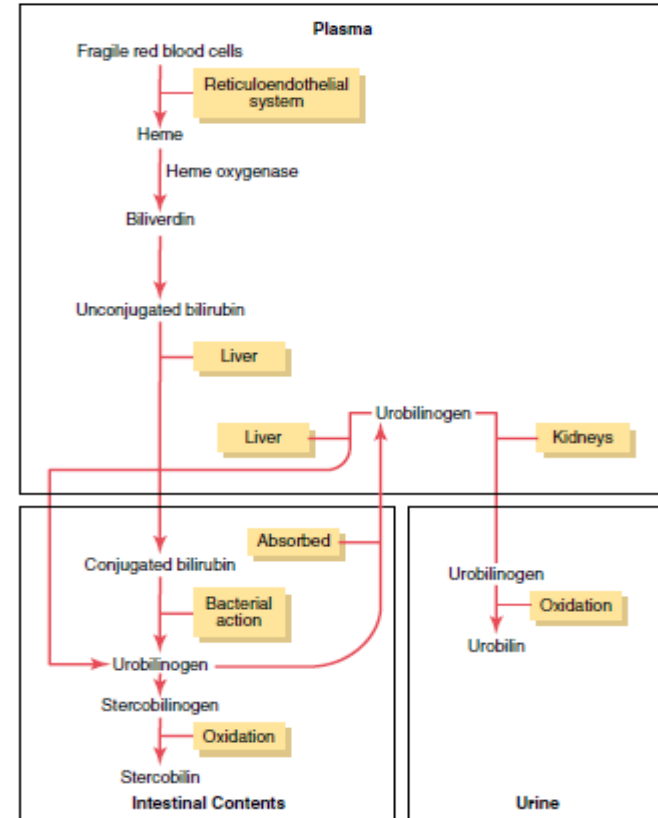
Μεταβολισμός φαρμάκων στο ήπαρ

- Ο μεταβολισμός κάθε φαρμάκου στο ήπαρ περιλαμβάνει 2 φάσεις με σκοπό την ενεργοποίηση-αδρανοποίηση και τελικά την απέκκρισή τους
- **ΦΑΣΗ I** (οξείδωση-αναγωγή-υδρολυση)
- **ΦΑΣΗ II** (σύζευξη με χημικές ουσίες μέσω ενζύμων όπως γλυκουρονίδια, θειικά άλατα, γλουταθειόνη, ακετυλομάδες)
- Η φάση I συντελείται κυρίως από το κυτόχρωμα P-450 που αποτελεί οικογένεια 50 ισοενζύμων όπου 6 από αυτά μεταβολίζουν ποσοστό 90% των φαρμάκων.
- Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τη λειτουργία του ενζυμικού συστήματος CYP. Μερικά φάρμακα αντιδρούν με τα ένζυμα κατά διάφορους τρόπους. Υπάρχουν φάρμακα τα οποία τροποποιούν είτε «θετικά» τις λειτουργίες του ενζύμου («επιταχυντές») είτε αρνητικά («επιβραδυντές») και ανταγωνίζονται την δραστηριότητα του ενζύμου αυξάνοντας στις μεταβολικές διεργασίες.



Βιομετασχηματισμός/απέκκριση της χολερυθρίνης

- Η μη συζευγμένη χολερυθρίνη απορροφάται μέσω της ηπατικής κυτταρικής μεμβράνης. Στο πέρασμα εντός των ηπατικών κυττάρων, απελευθερώνεται από τη λευκωματίνη του πλάσματος και στη συνέχεια γίνεται σύζευξη περίπου στο 80% με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματιστεί γλυκουρονίδιο της χολερυθρίνης, περίπου 10% με θειικό (θειική χολερυθρίνη) και περίπου 10% με πληθώρα άλλων ουσιών. Σε αυτές τις μορφές, η χολερυθρίνη εκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα με μια διαδικασία ενεργού μεταφοράς στα κανάλια της χολής και μετά στο 12δακτυλο.
- Στο έντερο, η «συζευγμένη» χολερυθρίνη μετατρέπεται με βακτηριακή δράση σε ουροχολινογόνο, το οποίο είναι πολύ διαλυτό. Μέρος του ουροχολινογόνου (~10-15%) επαναρροφάται μέσω του εντερικού βλεννογόνου στο αίμα και το υπόλοιπο μετατρέπεται σε κοπροχολινογόνο και στη συνέχεια σε κοπροχολίνη που δίνει και το χαρακτηριστικό χρώμα των κοπράνων. Το περισσότερο (~95%) από το ουροχολινογόνο που απορροφάται επανεκκρίνεται από το ήπαρ στο έντερο, και το υπόλοιπο 5% απεκκρίνεται από τα νεφρά στα ούρα.

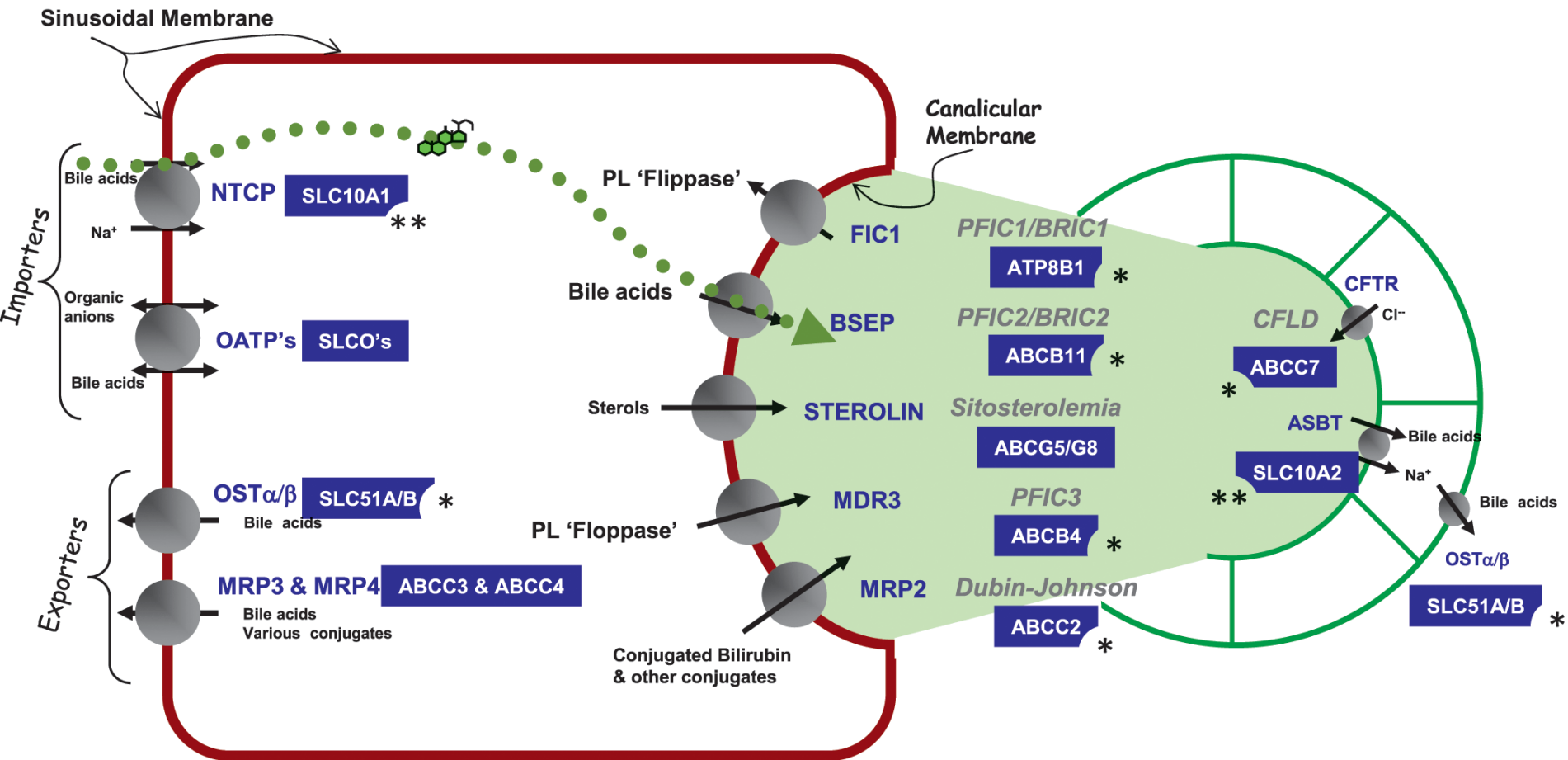


Φυσιολογία της χολικής έκκρισης

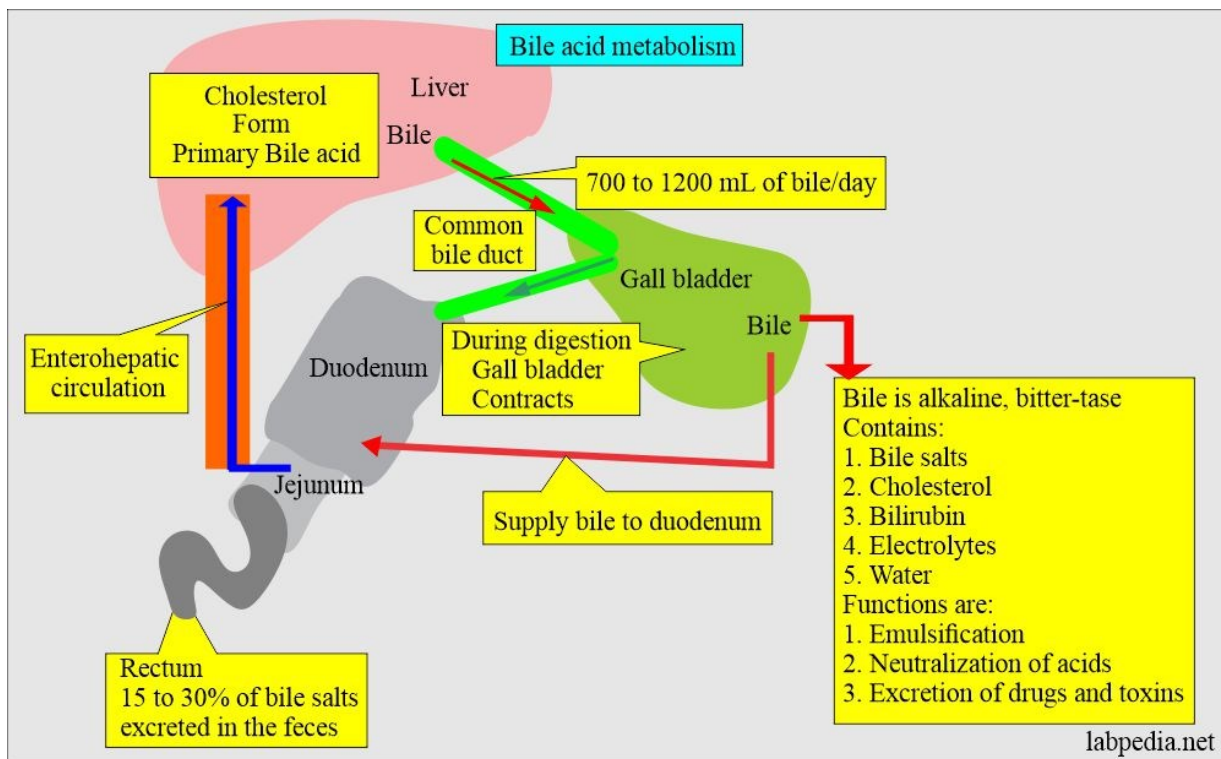
- Η χολή είναι σύνθετο οργανικό διάλυμα που εκκρίνεται από το ήπαρ με ρυθμό 600-1000 ml/ημέρα και εξυπηρετεί δύο κυρίως σημαντικές λειτουργίες:
- **Πρώτον**, παίζει σημαντικό ρόλο στην πέψη και απορρόφηση του λίπους και των λιποδιαλυτών βιταμινών, διαμέσου των χολικών αλάτων που περιέχει τα οποία:
 - βοηθούν στη γαλακτωματοποίηση των μεγάλων σωματιδίων λίπους του φαγητού σε πολλά λεπτά σωματίδια, στην επιφάνεια εκ των οποίων μπορεί στη συνέχεια να δράσουν οι λιπάσες που εκκρίνονται από το πάγκρεας, και
 - βοηθούν στην απορρόφηση των τελικών προϊόντων λίπους μέσω του εντερικού βλεννογόνου (λιπαρά οξέα, μονογλυκερίδια, χοληστερόλη, κ.α)
- **Δεύτερον**, η χολή χρησιμεύει ως μέσο για την απέκκριση αρκετών «αποβλήτων» από το αίμα. Αυτά περιλαμβάνουν κυρίως τη χολερυθρίνη, το χαλκό, τη περίσσεια χοληστερόλης και φάρμακα

Hepatocyte

Bile duct



Χολική ροή

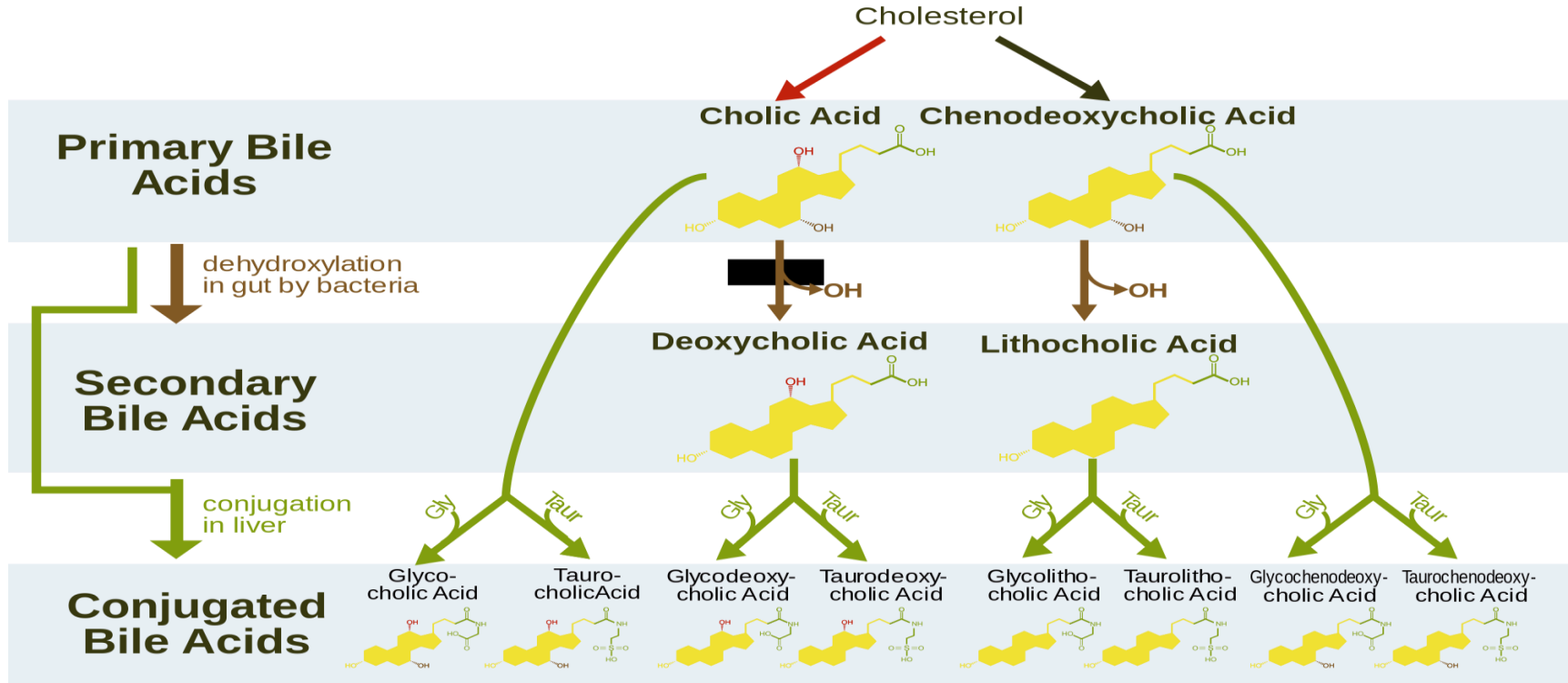


	Liver Bile	Gallbladder Bile
Water	97.5 g/dl	92 g/dl
Bile salts	1.1 g/dl	6 g/dl
Bilirubin	0.04 g/dl	0.3 g/dl
Cholesterol	0.1 g/dl	0.3 to 0.9 g/dl
Fatty acids	0.12 g/dl	0.3 to 1.2 g/dl
Lecithin	0.04 g/dl	0.3 g/dl
Na ⁺	145 mEq/L	130 mEq/L
K ⁺	5 mEq/L	12 mEq/L
Ca ⁺⁺	5 mEq/L	23 mEq/L
Cl ⁻	100 mEq/L	25 mEq/L
HCO ₃ ⁻	28 mEq/L	10 mEq/L

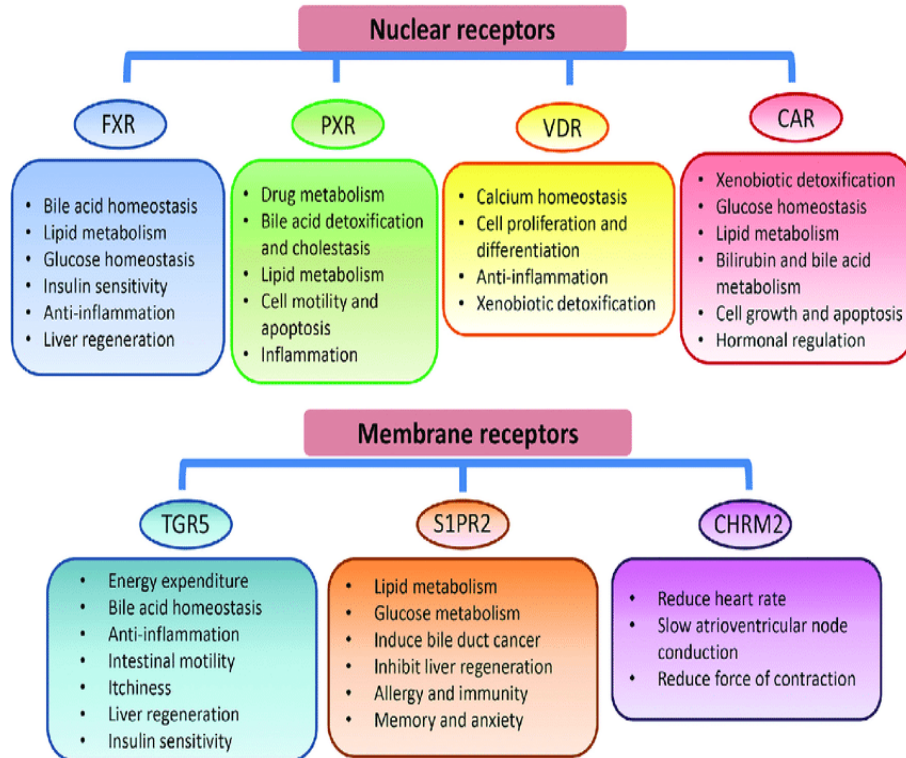
Χολικά οξέα/άλατα

- Το ήπαρ συνθέτει περίπου 6 γρ. χολικών αλάτων την ημέρα.
- Στην αρχή από τη χοληστερίνη σχηματίζονται τα οξέα χολικό και χηνοδεοξυχολικό που συνδέονται με γλυκίνη και ταυρίνη σχηματίζοντας άλατα (πρωτογενή χολικά άλατα)
- Στο λεπτό έντερο 80% από αυτά τα άλατα απορροφούνται και το 20% διασπάται από τα μικρόβια σε χολικά οξέα και γλυκίνη/ταυρίνη.
- Τα διασπασμένα χολικά οξέα κατά ένα μέρος απορροφούνται και κατά το υπόλοιπο απουδροξυλιώνονται από βακτηρίδια του παχέος εντέρου και σχηματίζουν το δεοξυχολικό οξύ και το λιθοχολικό οξύ (δευτερογενή χολικά οξέα). Αυτά κατά 25% περίπου επαναρροφούνται. Από το λιθοχολικό μπορεί να σχηματιστούν το θειολιθοχολικό και το ουρσοδεοξυχολικό
- Τελικά στο σύνολο υπολογίζεται ότι επαναρροφούνται το 95% περίπου των χολικών αλάτων

Χολικά οξέα/άλατα



Υποδοχείς και δράσεις των χολικών οξέων



Physiological Functions of Bile Acid Receptors

Bile Acid Receptors

Farnesoid X Receptor
Vitamin D Receptor
Pregnane X Receptor
TGR5
 $\alpha 1\beta 5$ Integrin
Sphingosine-1-phosphate Receptor 2

Bile acid synthesis, transport, and detoxification

Choleresis

Glucose homeostasis

Lipid metabolism

Gastric motility

Cholangiocyte proliferation and survival

Gallbladder filling

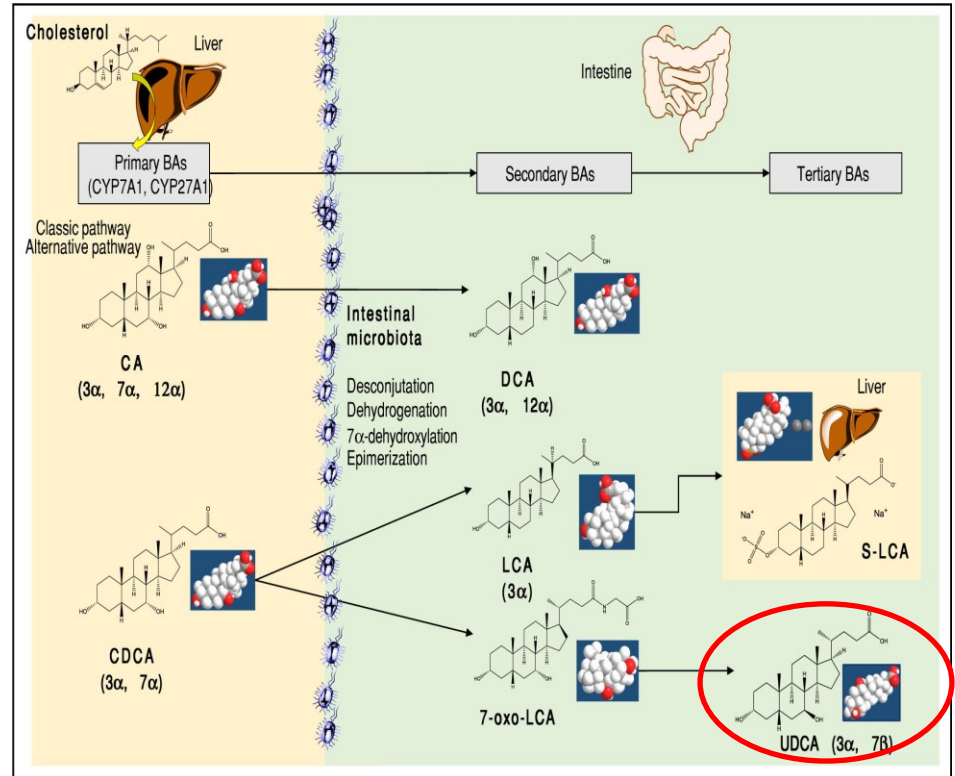
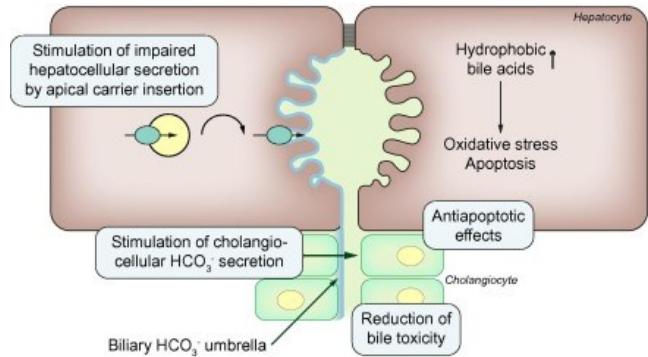
Energy expenditure

Pruritis

Immunomodulation

Ουρσοδεοξυχολικό οξύ

- Υδρόφιλο
- Φυσιολογικά 3% των χολικών οξέων
- Χολο-εκκριτική δράση
- Αντι-αποπτωτική
- Ανοσοτροποποιητική
- αντιφλεγμονώδη



Αποθηκευτική λειτουργία του ήπατος

Γλυκογόνο

Λιπίδια

Σίδηρος (σύστημα αποφερριτίνης-φερριτίνης)

Βιταμίνη A για 10 μήνες

Βιταμίνη D για 3-4 μήνες

B12 για > 12 μήνες

Φυλλικό οξύ για 3-4 μήνες

Αμυντική λειτουργία του ήπατος

Φαγοκυττάρωση
μικροβίων

Συμμετοχή στη
χυμική ανοσία

Έκκριση IgA

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ